

Theoretische Aspekte der Hyperkoagulabilität

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., Frank, H. L. L., & Willems, G. M. (1976). Theoretische Aspekte der Hyperkoagulabilität: Theoretische Betrachtungen über die Hyperkoagulabilität. In E. F. Lüscher (Ed.), *Die Rolle der Blutplättchen bei der Thrombose: Das Problem der Hyperkoagulabilität; Verhandlungsbericht der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung anlässlich der 18. Tagung in Bern vom 28. Februar bis 2. März 1974* (pp. 85-94). F. K. Schattauer Verlag.

Document status and date:

Published: 01/01/1976

Document Version:

Other version

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Sonderdruck aus

Die Rolle der Blutplättchen bei der Thrombose

Das Problem der Hyperkoagulabilität

Verhandlungsbericht der Deutschen Arbeitsgemeinschaft
für Blutgerinnungsforschung
anlässlich der 18. Tagung in Bern vom 28. Februar bis 2. März 1974

Mit Übersichtsreferaten von

K. BREDDIN, Frankfurt
N. HEIMBURGER, Marburg
H. C. HEMKER, Maastricht
D. LOEW, Wuppertal

E. F. LÜSCHER, Bern
L. RÓKA, Gießen
P. W. STRAUB, Zürich
J. VERMYLEN, Leuven

Herausgegeben von

E. F. LÜSCHER
Bern

Mit 88 Abbildungen und 49 Tabellen

19



76

F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART — NEW YORK

I. Theoretische Aspekte der Hyperkoagulabilität

Theoretische Betrachtungen über die Hyperkoagulabilität

H. C. HEMKER, H. L. L. FRANK und G. M. WILLEMS

Theoretische Betrachtungen sind in der Medizin ein gefährliches Unternehmen. Im Gegensatz zu den naturwissenschaftlichen Fächern ist es in der Medizin selten oder niemals möglich, eine zusammenfassende Theorie aufzubauen, die eine große Anzahl experimenteller Einzelheiten auf einen gemeinsamen Nenner bringt. Theoretische Betrachtungen in der Medizin sind meistens Gedankengebilde, in denen der Autor, ungehindert von der Tücke des Objekts, eine unbewiesene Hypothese ausbaut. Der einzige Nutzen hiervon kann sein, daß ein Rahmen entsteht, aus dem neue Experimente sich entwickeln können. In diesem Sinne soll das Folgende auch verstanden werden.

Hyperkoagulabilität und Hypokoagulabilität sind zwei Seiten der gleichen Medaille. Hyperkoagulabilität ist also keine theoretische Einheit. Es ist die Abweichung nach einer Seite eines Regelmechanismus, die so groß ist, daß sie pathologisch genannt werden muß. Die eigentliche Frage, die wir uns stellen müssen, lautet: Wie funktioniert der Regelmechanismus, daß er dafür sorgt, daß Blut in den Blutgefäßen flüssig bleibt und außerhalb davon gerinnt?

Wir haben eine einigermaßen gute Übersicht über die gerinnungsfördernden Faktoren; wir wissen, wo sie versagen und können so viele Formen von Hypokoagulabilität definieren. Die gerinnungshemmenden Faktoren sind viel weniger gut untersucht worden. Wahrscheinlich kommt das daher, daß die verschiedenen Formen von Hämophilie relativ ungefährlich sind und daher für die Untersuchung verfügbar bleiben, während eine kongenitale Hyperkoagulabilität in einem sehr frühen Stadium letal ist. In diesem Zusammenhang ist es bezeichnend, daß eine totale oder praktisch totale Defizienz von Antithrombin III nicht bekannt ist, während die partielle Defizienz schon bei einem Niveau von ungefähr 50% eine ernsthafte Thrombosebereitschaft zeigt. Wenn man dies vergleicht mit den Antihämophiliefaktoren, die bis zu 5% sinken können, ohne, daß dieser Mangel bemerkt werden muß, ist dies eine in das Auge springende Erscheinung. Über einige Faktoren, die die Gerinnung zum Stillstand bringen, haben wir qualitative Angaben:

Antithrombin III ist hiervon der wichtigste. Es inaktiviert nicht allein das Thrombin, sondern auch die Faktoren X_a und XI_a . Der molekulare Mechanismus ist bekannt: Eine Arginingruppe des Heparin-Kofaktors reagiert mit der aktiven Seringruppe des Thrombins. Diese Reaktion wird potenziert durch Heparin. Es ist zu erwarten, daß es auch die Faktoren VII_a und IX_a hemmt.

α_2 -Makroglobulin hat u. a. eine deutliche Antithrombinwirkung.

Der C₁-Esterase-Inhibitor hemmt ein Enzymsystem, das, wenigstens in vitro Faktor VII aktivieren kann.

Die qualitativen Angaben reichen nicht so weit, daß sie uns ermöglichen, einen Reaktionsmechanismus aufzuzeigen, der erlauben würde, die Interaktion zwischen den Pro- und Antikoagulantia chemisch exakt zu beschreiben. Was z. B. über die Interaktion zwischen Antithrombin III und Thrombin bekannt ist, weist auf eine komplizierte Reaktion hin. Quantitative Angaben fehlen beinahe völlig. Unser Bild von der Zusammenwirkung zwischen Pro- und Antikoagulantia ist also noch sehr unvollkommen.

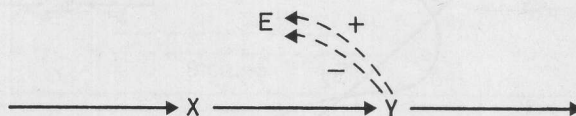
Zu diesem Punkt erwarte ich, daß bei einigen von Ihnen sehr ernsthafte Bedenken auftreten. Ich spreche immer von einem Gleichgewicht zwischen Prokoagulantia und Antikoagulantia, aber Gerinnung ist ein Alles- oder Nichts-Vorgang. Wenn in einem bestimmten Punkt Gerinnung eintritt, wird Fibrinogen in Fibrin umgesetzt, und dieser Vorgang ist endgültig. Wie kann ich dann über die Verschiebung eines subtilen und verwickelten Gleichgewichtes sprechen, da es doch sinnlos ist, von einem bißchen mehr oder einem bißchen weniger Gerinnung zu sprechen? Es handelt sich hier nicht um die Regulation einer Temperatur oder einer Konzentration an Hand einer Abweichung von einer Norm, sondern um die Regulation eines Alles- oder Nichts-Vorganges.

Diejenigen, die sich diese Frage stellen, haben völlig recht, wenn sie in Begriffen der konventionellen Regelmechanismen denken, wobei eine Reaktionsgeschwindigkeit über einen linearen Mechanismus von einem Rückkopplungssignal abhängt. Mit linearen Regelmechanismen kann man die Regulation der Gerinnung daher auch nicht erklären; wir werden uns in nichtlineare Regelmechanismen vertiefen müssen.

Es besteht noch ein zweites Problem: Thrombusbildung ist nicht zuletzt ein morphologisches Problem. Es ist die räumliche Ausbreitung eines Thrombus, die durch das Gleichgewicht zwischen Pro- und Antikoagulantia in entscheidender Weise beeinflusst wird. Auf die eine oder andere Weise müssen wir also chemische Reaktionsgeschwindigkeiten und Konzentrationen in Entfernungen umsetzen. Das kann allein geschehen, wenn die Rolle der Diffusion in die Betrachtung einbezogen wird. Eine theoretische Erwägung über Hyperkoagulabilität verlangt also die Anwendung der Theorie von nichtlinearen chemischen Regelsystemen, wobei außerdem die Diffusion hinzugezogen werden muß.

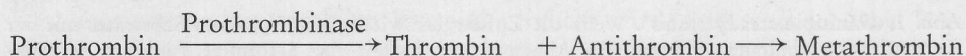
Nichtlineare biochemische Systeme kommen häufig vor, obgleich sie erst vor kurzer Zeit als solche erkannt worden sind.

SELKOW (1) hat eine Anzahl äquivalenter Schemata aufgestellt, die alle nicht-lineares Verhalten zeigen. Eines dieser Modelle ist das folgende:



wobei Y in geringer Konzentration E aktiviert und in höherer Konzentration hemmt.

Es ist nicht sehr schwierig, dieses Modell in Begriffe der Gerinnungsbiochemie zu übersetzen, und zwar:



Es ist bekannt, daß Thrombin den Faktor V (und dadurch Prothrombinase) erst aktiviert und danach inaktiviert (2).

Ein sehr einfaches Schema der Blutgerinnung trägt also schon einen nicht-linearen Charakter. Der Gerinnungsmechanismus verfügt jedoch über noch viel mehr Gegenkopplungsmechanismen, die so verwickelt ineinandergreifen, daß man wohl annehmen kann, daß Blutgerinnung ein nichtlinearer Prozeß ist.

Um einige Beispiele zu nennen:

- a) Thrombin läßt Plättchen aggregieren und induziert eine Releasereaktion, die an sich schon autokatalytisch ist. Bei dieser Reaktion werden Phospholipide frei, die die Thrombinbildung direkt und indirekt begünstigen. Ein Übermaß an Phospholipiden hemmt jedoch die Prothrombinasebildung.
- b) Thrombin aktiviert und inaktiviert Faktor VIII.
- c) Thrombin wird adsorbiert und dadurch inaktiviert von seinem eigenen Produkt, nämlich dem Fibrin.

Diese Symptome sind außerdem nicht unabhängig voneinander, sondern sie sind gegenseitig gekuppelt. Daß die Blutgerinnung ein nichtlinear geregeltes System ist, kann also ohne weiteres angenommen werden.

Was sind nun die Eigenschaften eines nichtlinearen Systems? Ohne vollständig sein zu wollen, möchte ich lediglich zwei Eigenschaften nennen, die für die Gerinnung von Bedeutung sein können.

- a) Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration (hier Enzymkonzentration) kann S-förmig sein (Abb. 1).

Dies hat u. a. zur Folge, daß ein solches System zu mehreren „steady states“ imstande ist.

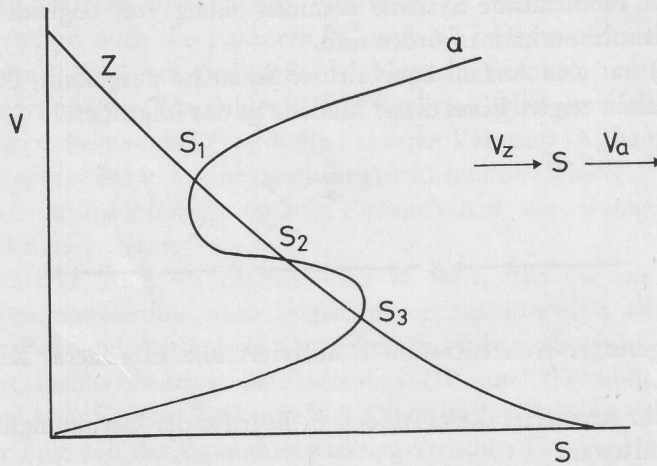


Abb. 1. „Multiple steady states“. Wenn die Zufuhrsgeschwindigkeit (V_z) eines Substrates mit der Konzentration abnimmt, während die Abbaugeschwindigkeit eine S-förmige Funktion der Substratkonzentration ist, gibt es drei Konzentrationen, bei denen Abbau und Zufuhr im Fließgleichgewicht sind (S_1 , S_2 , S_3). Dieses Gleichgewicht ist stabil in S_1 und S_3 und labil in S_2 .

b) Eine andere interessante Eigenschaft ist die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Reizschwelle. Hierunter verstehen wir das Folgende:

Gewöhnlich wird ein System, das sich in einem „steady-state“ befindet, auf eine Veränderung in den Umständen (Störung) mit dem Suchen nach einem anderen „steady-state“ (Abb. 2) reagieren.

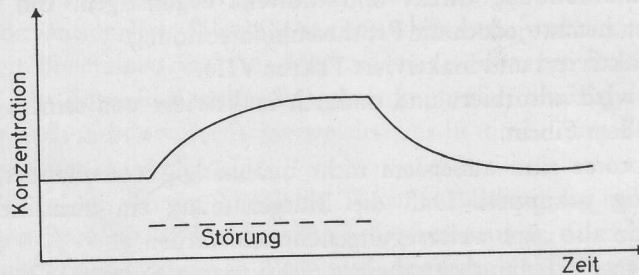


Abb. 2. Störung in einem linearen System.

Nichtlineare Systeme können dieses Verhalten ebenfalls zeigen, aber es ist möglich, daß, wenn die Störung eine bestimmte Grenze überschreitet, ein völlig anderes Verhalten auftritt (Abb. 3).

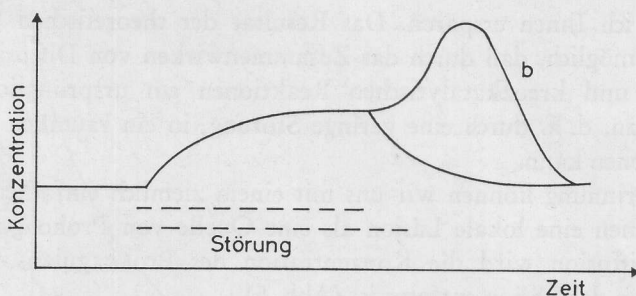


Abb. 3. Störung in einem nichtlinearen System. Eine Störung, die eine gewisse Dauer überschreitet, kann eine unerwartete Reaktion des Systems (Kurve b) zur Folge haben.

Eine Kombination der Erscheinungen „Reizschwelle“ und „multiple steady states“ ermöglichen es, daß ein biochemisches System durch einen überschwelligen Reiz in einen anderen stabilen Zustand gebracht wird, auch nachdem der Reiz nicht mehr vorhanden ist (Abb. 4).

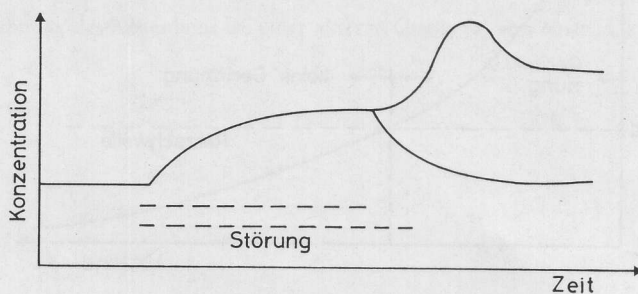


Abb. 4: Störung in einem nichtlinearen System mit „multiple steady states“.

Die Schlußfolgerung, die wir hieraus ziehen müssen, lautet: Es ist möglich, daß ein biochemisches System auf einen überschwelligen Reiz mit einer radikalen Veränderung seines Zustandes reagiert. Es ist also aus theoretischen Gründen annehmbar, von einem nichtlinearen biologischen Regelsystem zu sprechen, auch wenn die Äußerungen dieses Systems grobe Varianten zwischen zwei Zuständen sind, wie geronnenes und nichtgeronnenes Blut. Unterschiede zwischen Systemen kommen dabei nicht im Endzustand (a oder b) zum Ausdruck, sondern in der Größe von Dauer oder Intensität des kritischen Reizes, der das System in seinen anderen Zustand bringt.

Wir kommen nun zu dem schwierigen Thema der räumlichen Ausdehnung der Folgen einer Störung. Nichtlineare Systeme sind im Prinzip imstande zu räumlicher Differenzierung (3, 4). Die komplizierte Theorie, die dem zugrunde

liegt, möchte ich Ihnen ersparen. Das Resultat der theoretischen Überlegungen lautet: Es ist möglich, daß durch das Zusammenwirken von Diffusion und auto-katalytischen und kreuzkatalytischen Reaktionen ein ursprünglich homogenes System spontan, d. h. durch eine geringe Störung, in ein räumlich strukturiertes System übergehen kann.

Für die Gerinnung können wir uns mit einem ziemlich einfachen Bild begnügen. Wir können eine lokale Läsion als eine Quelle von Prokoagulans ansehen. Durch die Diffusion wird die Konzentration des Prokoagulans abnehmen, je weiter man von der Läsion entfernt ist (Abb. 5).

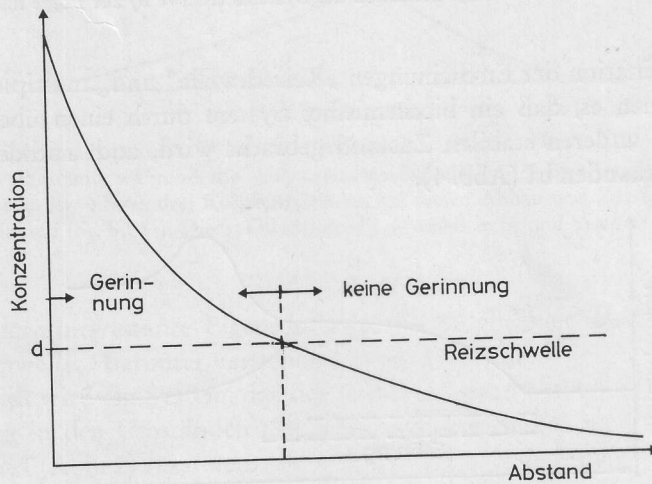


Abb. 5. Gerinnung als Funktion eines Konzentrationsgradienten und eines Schwellenwertes.

Das Prokoagulans wirkt als die Störung, die das Blut von der flüssigen in die geronnene Form übergehen läßt. Hierfür ist ein kritischer Grenzwert erforderlich, den wir als die Schwelle d in Abb. 5 bezeichnen. Wie wir oben gesehen haben, kann man annehmen, daß überall, wo diese Schwelle einen bestimmten Wert überschreitet, Gerinnung auftritt, und daß außerhalb dieses Gebietes keine Gerinnung festzustellen ist.

Es ist nun deutlich, welche drei Faktoren die Ausdehnung des Gerinnungsprozesses bestimmen, und zwar a) die Intensität der Quelle, b) die Diffusionsgeschwindigkeit und c) die Höhe der Schwelle d (vgl. Abb. 5).

In Abb. 6 sehen wir, daß eine aktivere Quelle (a) ein größeres Koagulum ergeben wird als eine weniger aktive (b). Ein niedriger Schwellenwert (d_1) wird ein größeres Koagulum verursachen als ein hoher (d_2) (Abb. 7).

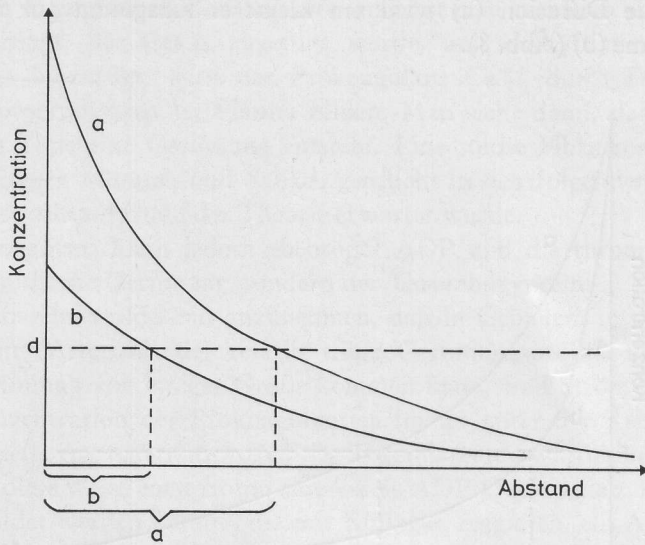


Abb. 6. Ausdehnung des Koagulums bei einer aktiven Quelle (a) und einer inaktiven Quelle (b).

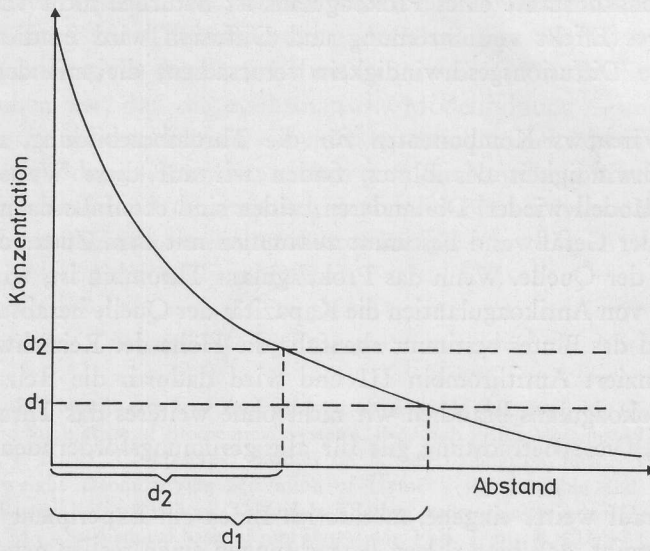


Abb. 7. Einfluß der Reizschwelle auf die Ausdehnung des Koagulums.

Eine schnelle Diffusion (a) wird ein kleineres Koagulum zur Folge haben als eine langsame (b) (Abb. 8).

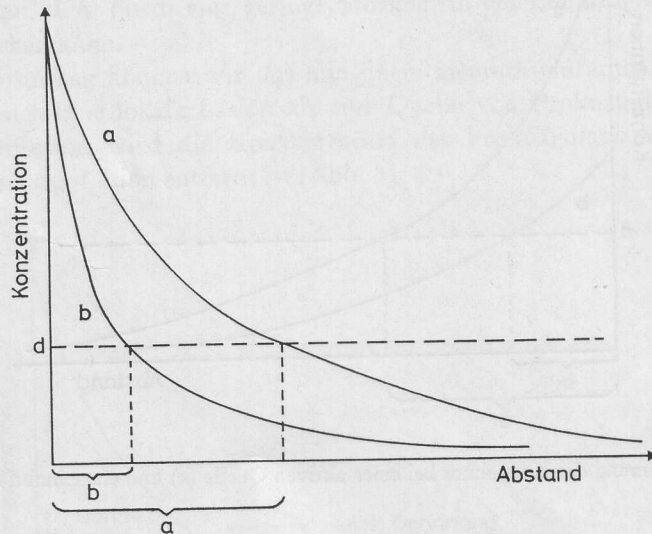


Abb. 8. Einfluß der Diffusionsgeschwindigkeit auf die Ausdehnung eines Koagulums.

Die Diffusionskonstante eines Prokoagulans ist natürlich nicht variabel, aber der kombinierte Effekt von Strömung und Diffusion wird in diesem Modell eine scheinbare Diffusionsgeschwindigkeit verursachen, die mit der Strömung zunimmt.

Eine von Virchows Komponenten für die Thrombosebildung, nämlich die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, finden wir auf diese Weise in diesem theoretischen Modell wieder. Die anderen beiden sind ebenfalls darin enthalten: Der Zustand der Gefäßwand bestimmt zusammen mit dem Zustand des Blutes die Kapazität der Quelle. Wenn das Prokoagulum Thrombin ist, wird die orale Verabreichung von Antikoagulantien die Kapazität der Quelle herabsetzen.

Der Zustand des Blutes bestimmt ebenfalls die Höhe der Reizschwelle. Heparin z. B. potenziert Antithrombin III und wird dadurch die Reizschwelle erhöhen. Als Prokoagulum brauchen wir nicht ohne weiteres das Thrombin allein zu bezeichnen. Diese Betrachtung gilt für alle gerinnungsfördernden Stoffe und Teilchen.

Ehe ich hierauf weiter eingehe, möchte ich Ihnen ein Experiment beschreiben, aus dem sich ergibt, daß man diesen Betrachtungen einen reellen experimentellen Hintergrund geben kann.

Wenn man in eine vertikale Glasröhre zunächst eine spezifisch schwere Saccharoselösung bringt, der CaCl_2 zugefügt wurde, und daraufhin vorsichtig eine Säule Plasma hinzufügt, wird das Prokoagulans Ca^{++} durch Diffusion einen Konzentrationsgradienten im Plasma bilden. Man sieht dann, daß nur in einer beschränkten Zone eine Gerinnung entsteht. Eine solche Fibrinzone entsteht im Laufe von einigen Minuten und danach geschieht in den folgenden Tagen nichts mehr, genau so wie aufgrund der Theorie erwartet wurde.

Das Prokoagulans kann jedoch ebenso gut ADP und die thrombosefördernde Erscheinung nicht die Gerinnung, sondern der Thrombozyt sein.

Es ist sogar sehr verlockend anzunehmen, daß in Gebieten, in denen das Blut schnell strömt (Arterien), der relativ träge Gerinnungsprozeß niemals primär zu einer Gerinnung von einiger Größe kommen kann, weil Strömung und Diffusion die Konzentration der Prokoagulantien immer unter der Reizschwelle halten. Der schnelle Aggregationsprozeß des Thrombozyten würde dies jedoch wohl können. Auf diese Weise entsteht um eine lokale ADP-Quelle, die z. B. von Thrombozyten gebildet werden könnte, die mit Kollagen reagieren, ein ADP-Gradient, in dem die Blutplättchen, insoweit die ADP-Konzentration groß genug ist, aggregieren können.

In einem solchen Aggregat ist die Strömung jedoch praktisch Null, so daß nun der langsame Gerinnungsprozeß einsetzen kann, um das Plättchenaggregat durch Thrombinbildung irreversibel zu machen.

Diesen Prozeß in mathematische Begriffe zu fassen, so daß er sich zu einer genauen Analyse bringen läßt, ist sehr schwierig, vor allem durch die gegenseitige Beeinflussung von Thrombozyten und Gerinnung. Wir können daher auch noch keine quantitativen Resultate liefern.

Doch glauben wir, daß die mathematische Modellbildung — man könnte das Experimente *in numero* nennen — einen essentiellen Beitrag zu dem Studium der Thrombosebildung liefern kann, eben weil die Kupplung von mehreren Prozessen, deren kinetisches Verhalten an sich ziemlich einfach ist, zu einem unerwarteten, nichtlinearen Gesamtverhalten führen kann.

Literatur

- (1) SELKOV, E. E.: Nonlinearity of multienzyme systems. In HEMKER, H. C., HESS, B. (eds.): Analysis and Simulation of Biochemical Systems. Proc. 8th FEBS-Meeting, 1972, p. 145.
- (2) KAHN, M. J. P., H. C. HEMKER: Studies on blood coagulation factor V. V. Changes of molecular weight accompanying activation of factor V by thrombin and the procoagulant protein of Russell's Viper Venom. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) 27: 20 (1972).
- (3) TURING, A. M.: The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. B.* 237: 37 (1952).
- (4) WILLEMS, G. M., H. C. HEMKER: The necessary and sufficient requirements for the existence of dissipative structures in (bio)chemical systems (in press).

Zusammenfassung der Diskussion

Moderator: H. EGLI

Die Diskussion bringt erneut zum Ausdruck, daß es angesichts der Komplexität des Gerinnungssystems schwierig ist, konkrete Aussagen über die Bedeutung einzelner Faktoren oder Reaktionsabläufe für den Zustand der Hyperkoagulabilität zu machen. Zudem ist anzunehmen, daß in vivo weitere Faktoren, wie z. B. die Effizienz des retikuloendothelialen Systems, bei der Eliminierung von Komplexen aktivierter Gerinnungsfaktoren mit Phospholipid, resp. Blutplättchen, eine wesentliche und in vitro kaum zu reproduzierende Rolle spielen dürften. Die Frage wird gestellt, ob sich irgendwelche Vorhersagen machen lassen, welche Gerinnungsfaktoren in aktivierter Form in der Zirkulation auftreten können. Aus theoretischen Erwägungen könnte dies vor allem der Faktor XI sein, dies deshalb, weil er nicht in einen Phospholipidkomplex eingebaut ist. Es ist denn auch bemerkenswert, daß BAUMGARTNER findet, daß die Aktivierung des Kontaktsystems tatsächlich Anlaß zu gefäßverschließenden Plättchenthromben geben kann.

BREDDIN stellt fest, daß richtigerweise von einer lokalen und einer generalisierten Hyperkoagulabilität gesprochen werden müßte. Lechler weist darauf hin, daß, wenn immer sich Thrombin bildet, eine Rückkoppelung in Gang gesetzt werden wird: Andere Faktoren, wie auch die Plättchen werden aktiviert werden. MARX spricht von einer Hyperkoagulabilität 1. Grades, wenn nur eine Vermehrung von Prokoagulans stattfindet, von Hyperkoagulabilität 2. Grades, wenn der Prozeß generalisiert und zu verbreiteter Thrombinbildung führt. SCHRÖER hat festgestellt, daß nach Durchlaufen einer akuten hyperkoagulablen Phase, nach Normalisierung der vorübergehend abgesunkenen Fibrinogen- und Thrombozytenspiegel eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft zurückbleibt. Es stellt sich auch hier die Frage, was die Träger dieser Aktivität sind.

BORN glaubt ebenfalls, daß das aus humoralen, zellulären und gewebsständigen Faktoren zusammengesetzte System zu komplex ist, um schon heute in seiner Ganzheit durch ein Modell dargestellt zu werden. Er geht aber mit HABERLAND einig, daß angesichts der ständig zunehmenden Zahl hochgereinigter Faktoren, zumindest für das humorale Gerinnungssystem, solche Modelle sinnvoll und vielleicht auch innerhalb einer nützlichen Frist experimentell überprüfbar sind.

Diskussionsteilnehmer: BORN, BREDDIN, HABERLAND, HARTERT, HEMKER, LASCH, LECHLER, LÜSCHER, MARX, MÜLLER-BERGHAUS, SCHIMPF, SCHRÖER, ZIMMERMANN.